

Coordenação de Armindo Rodrigues

## Da investigação aos ensaios clínicos: Desafios e oportunidades para a doença de Machado-Joseph

**Autores:**  
Mafalda Raposo  
João Vasconcelos  
Manuela Lima

A União Europeia considera “rara” uma doença que afete menos do que 5 em cada 10000 pessoas. Estão atualmente descritas cerca de 7000 doenças raras, uma parte substancial das quais é de natureza genética e permanece sem tratamento ou cura. A doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma doença globalmente rara que tem merecido especial atenção nos Açores, dada a elevada prevalência que atinge nestas ilhas. Apesar da DMJ permanecer sem intervenção farmacológica específica, vive-se atualmente um período de grande expectativa, dada a emergência recente de resultados relativos aos primeiros ensaios clínicos. A investigação de nível clínico é alicerçada num trabalho “pré-clínico” no qual se usam, habitualmente, modelos animais (tais como o rato, vulgarmente designado de murganho), para avaliar e selecionar compostos com potencial suficiente para serem testados em doentes, num ensaio clínico.

*O que é um ensaio clínico?* Um ensaio clínico que tenha por objetivo a validação da segurança ou do efeito de um fármaco é um estudo de investigação no qual indivíduos voluntários recebem um tratamento cuja ação ainda não está devidamente comprovada em humanos. A realização de um ensaio clínico, que é conduzido por equipas formadas por médicos e por outros profissionais ligados à saúde é fundamental para que esse fármaco possa vir a ser rotineiramente usado numa determinada doença. Os ensaios clínicos podem ser classificados em 4 fases principais (Figura 1). *Quem pode participar num ensaio clínico?* Baseando-se, em

grande medida, num conhecimento profundo acerca da história natural da doença em análise, cada ensaio clínico tem o seu conjunto de regras relativas a quem pode e não pode participar. Os fatores que permitem a participação chamam-se “critérios de inclusão”; por oposição, os que são impeditivos designam-se de “critérios de exclusão”. Estes critérios devem ser usados de modo a identificar os participantes mais adequados para que o estudo possa ser informativo, ou seja, para que se possa concluir com rigor acerca da segurança/efeito do fármaco a ser testado.

*Como funciona normalmente um ensaio clínico?* Em grande parte dos ensaios clínicos, os voluntários que participam são incluídos num grupo de estudo específico (grupo de tratamento ou grupo de placebo); essa inclusão é normalmente “cega”, o que significa que um dos dois intervenientes no estudo - os participantes ou os investigadores - não sabem em que grupo é incluído cada indivíduo. Os ensaios são muitas vezes “duplamente cegos”, o que acontece quando nenhum dos intervenientes sabe o grupo atribuído a cada indivíduo em estudo. Este processo, designado de “ocultação”, pretende assegurar que fatores não diretamente relacionados com o fármaco a ser testado influenciem os resultados do estudo. Os indivíduos que pertencem ao grupo de tratamento recebem o fármaco a ser testado, enquanto os indivíduos do grupo alternativo recebem um produto inativo, usualmente denominado de “placebo”.

*Doença de Machado-Joseph: desenvolvimentos recentes na busca de terapias?* Por ser uma doença rara, a DMJ recebe



Figura 1. Classificação dos ensaios clínicos com base nas 4 fases (I a IV) do desenvolvimento de um fármaco.

Coordenação de Armindo Rodrigues



Figura 2. Principais dificuldades identificadas na realização de um ensaio clínico para uma doença rara de progressão lenta, como é o caso da DMJ, bem com estratégias usadas para as ultrapassar.

também a designação de “órfã”; o termo reflete não só o reduzido número de doentes, a nível mundial, mas também o facto desse número reduzido constituir, por si só, uma dificuldade nos progressos acerca da sua compreensão (Figura 2). Por outro lado, os medicamentos com potencial para serem usados em tais doenças recebem também a designação de “medicamentos órfãos” o que traduz, em grande medida, as dificuldades em captar a atenção das grandes companhias farmacêuticas, que não veem nestas doenças uma oportunidade evidente de lucro. Na DMJ, a dificuldade que existe em isolar uma via particular da doença que possa constituir um alvo terapêutico levou à necessidade de testar compostos não específicos desta doença, mas com potencial de modificar o seu curso; já este ano foram publicados os

resultados de um ensaio clínico (Fase II), que investigou se o lítio seria seguro e se teria efeitos benéficos sobre a doença (Saute e colaboradores, 2014). Impulsionado por resultados que apontavam para a existência de efeitos benéficos do lítio em experiências com modelos animais, bem como por resultados favoráveis em trabalhos com doenças semelhantes, o estudo reuniu 62 doentes de DMJ de origem brasileira e durou 48 semanas. Neste ensaio, o lítio mostrou ser seguro e bem tolerado pelos doentes; contudo, não mostrou melhorar significativamente a progressão da doença, quando se utilizou como parâmetro primário (medida utilizada para avaliar o efeito do fármaco), uma escala clínica específica para esta doença. Novos estudos, com um número maior de doentes, estarão a ser planificados.



## Ensaio clínico para a doença de Machado-Joseph

Uma equipa que reúne médicos e investigadores da Universidade do Porto e da Universidade dos Açores tem vindo a trabalhar na organização de um ensaio clínico para testar o efeito de um novo fármaco na DMJ. O estudo, a realizar em vários centros

hospitalares nacionais, incluindo os Açores, destinar-se-á a pessoas com DMJ com mais de 18 anos e capazes de se deslocar sem o uso de cadeira de rodas. A equipa procura atualmente apoio para o ensaio, junto de várias entidades financiadoras.